

*А.А. Яцкив, О.А. Ермак, 3 курс
Научные руководители – О.С. Ружило, ассистент,
Т.Л. Лебедь, мл.н.с.
Полесский государственный университет*

Целью представленной работы стало изучение частоты встречаемости полиморфизма C677T гена MTHFR в белорусской популяции. Подобные исследования в Республике Беларусь носят фрагментарный характер и не систематизированы, к тому же объективная оценка влияния генетических полиморфизмов на функциональные особенности метаболических систем организма невозможна без предварительного анализа популяционных частот.

Ген MTHFR у человека расположен на коротком плече первой хромосомы. Кодировает аминокислотную последовательность фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы. Он относится к группе флавопротеинов. MTHFR является ключевым ферментом фолатного цикла, катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Последний является активной формой фолиевой кислоты необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК. Дефицит MTHFR приводит к снижению метилирования ДНК, что ведёт к активизации многих клеточных генов, в том числе онкогенов. Кроме того, происходит избыточное накопление гомоцистеина – промежуточного продукта синтеза метионина. В случае сниженной активности MTHFR во время беременности усиливается влияние тератогенных и мутагенных факторов внешней среды.

Известно несколько вариантов последовательности ДНК (генетический полиморфизм), связанной с этим геном. Один из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов – это C677T (вызывает возникновение дефицита метилентетрагидрофолатредуктазы).

Мутация C677T характеризуется тем, что нуклеотид цитозин (C) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону, заменен на тимидин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается термоллабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения. Кроме того, у лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается нарушенное распределение фолатов в эритроцитах. Наличие этой мутации сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови.

Была обнаружена корреляция частоты аллеля 677T в популяции с частотой дефектов нервной трубки. В настоящее время связь дефектов нервной трубки у плода с гомозиготностью матери по аллелю 677T считается доказанной [1]. У лиц с тяжелыми дефицитами MTHFR часто обнаруживаются психические нарушения, отвечающие на терапию фолиевой кислотой. Поэтому существует гипотеза, что аллель 677T связан с повышенным риском развития шизофрении, тяжелых депрессивных нарушений и других психозов [2]. Наличие гомозиготной формы 677T/T приводит к почти 10-кратному повышению риска *гипергомоцистеинемии* (ГГ). Коррекцию ГГ можно провести дополнительным введением в рацион кофакторов: витаминов B₁₂, B₁ и B₆ [3]. Имеются немногочисленные исследования генотипа MTHFR при онкогинекологических заболеваниях. Изучался полиморфизм C677T гена MTHFR в большой группе еврейских женщин, заболевших раком молочной железы и яичника. Женщины с гетерозиготным генотипом C/T имели двойной онкологический риск, а у больных с гомозиготным генотипом T/T риск был повышен втрое по сравнению с контрольной группой [4].

Исследования проводились на базе НИЛ лонгитудинальных исследований УО «Полесский государственный университет», в которых приняли участие 482 практически здоровых человека (321 мужчины и 161 женщины) в возрасте 7-52 лет. Выделению ДНК из Buccalного эпителия предшествовало получение письменного информированного согласия в соответствии с биоэтическими нормами. Молекулярно-генетические исследования проводились по стандартным методикам, с использованием высокочувствительных методов: ПЦР (полимеразная цепная реакция), ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Анализ результатов генетического типирования полиморфизма C677T гена MTHFR осуществлялся с использованием программного обеспечения STATISTICA 8.0 с целью получения статистических данных с помощью точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Распределение частот аллелей гена MTHFR представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение частот полиморфных вариантов гена MTHFR.

Аллели и генотипы	Исследуемая группа n=482	
	n	%
Генотипы		
СС	198	41,1
СТ	258	53,5
ТТ	26	5,4
Аллели		
С	654	67,8
Т	310	32,2

Анализ распределения генотипов и аллелей по С677Т полиморфизму гена MTHFR показал, что частота мутантной аллели в белорусской популяции составляет 32,2%.

Для сопоставления частот аллелей гена MTHFR в различные популяции мы воспользовались данными Базы данных ALFRED Йельского университета (США). Распределение частот аллелей гена MTHFR в европейских популяциях представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение частот полиморфных вариантов гена MTHFR в европейских популяциях.

Ген MTHFR	Частота аллели С	Частота аллели Т	Частота аллели С, %	Частота аллели Т, %	Значение р (по точному критерию Фишера)
Белорусы (данные исследования)	0,678	0,322	68	32	-
Поляки	0,656	0,344	66	34	p>0,05
Русские	0,731	0,269	73	27	p>0,05
Словаки	0,637	0,363	64	36	p>0,05
Эстонцы	0,724	0,276	72	28	p>0,05
Венгры	0,663	0,337	66	34	p>0,05
Хорваты	0,69	0,31	69	31	p>0,05
Итальянцы	0,54	0,46	54	46	p=0,0296
Датчане	0,726	0,274	73	27	p>0,05
Англичане	0,7	0,3	70	30	p>0,05
Французы	0,648	0,352	65	35	p>0,05

Анализ распределения частот аллелей гена MTHFR методом построения таблиц сопряженности выявил достоверные различия в частотах аллелей только в белорусской и итальянской популяциях (p<0,05). Частота аллели Т в европейских популяциях колеблется от 27% (русская популяция) до 46% (итальянская популяция).

Таким образом, частота мутантной аллели в белорусской популяции составляет 32,2%, что сопоставимо с распределением частот в других европейских популяциях, за исключением итальянской. Полученные данные имеют прогностическое значение и позволяют определить риск развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также дефектов внутриутробного развития во время беременности из-за нарушения обмена фолиевой и кислоты и гипергомоцистеинемии, оценить вероятность патологии у потомства.

Список использованных источников

1. Guéant-Rodriguez RM, Rendeli C, Namour B, Venuti L, Romano A, Anello G, Bosco P, Debard R, Gérard P, Viola M, Salvaggio E, Guéant JL. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans. *Neurosci Lett.* - 2003 Jul 3;344(3):189-92.
2. <http://www.cironline.ru/articles/genetics/238/>
3. http://humanhealth-dv.ru/opredelenie_nasledstvennoy_predraspl
4. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D, Kasinetz L, Kadouri E, Friedman E. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer.* 2000 Dec;36(18):2313-6.